

Composti peptido mimetici ad uso terapeutico per disordini dovuti a mutazioni puntiformi nei tRNA mitocondriali

KEYWORDS

- ❑ MALATTIE MITOCONDRIALI
- ❑ MELAS
- ❑ MIDD
- ❑ MERRF
- ❑ COMPOSTI PEPTIDO-MIMETICI AD AZIONE TERAPEUTICA

AREA

- ❑ FARMACEUTICA

CONTATTI

- TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855
- EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

Priorità

n. 102021000032930 del 29.12.2021

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione

Co-Titolarità

Sapienza 46%, CNR 24%, French Muscular Dystrophy Association - AFM-Telethon 30%

Inventori

Giulia d'Amati, Annalinda Pisano, Elena Perli, Maria Gemma Pignataro, Veronica Morea

Settore industriale & commerciale di riferimento

Industria farmaceutica

Stato di sviluppo

TRL 4: Il PMT è stato testato in modelli cellulari umani. La valutazione pre-clinica e clinica dovrebbero richiedere 2-3 anni ciascuna.

Disponibile

Cessione, Licenza, Ricerca, Sviluppo, Sperimentazione, Collaborazione e Avviamento Impresa.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

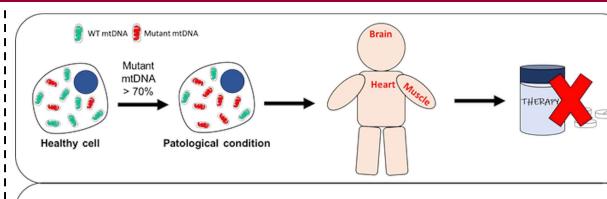


Fig. 1 Malattie mitocondriali causate da mutazioni puntiformi nei tRNA mitocondriali ed attività terapeutica dei PMTs.

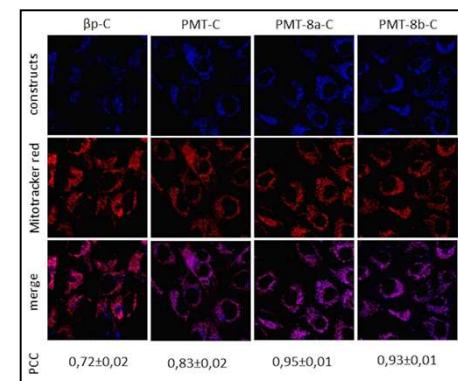


Fig. 2 Dopo somministrazione esogena alle cellule mutate, tutti i costrutti sono capaci di penetrare le membrane cellulari e co-localizzare con i mitocondri.

Publications

- ❖ Perli E, Pisano A, Pignataro MG, Campese AF, Pelullo M, Genovese I, de Turris V, Ghelli AM, Cerbelli B, Giordano C, Colotti G, Morea V, d'Amati G, 2020, Exogenous peptides are able to penetrate human cell and mitochondrial membranes, stabilize mitochondrial tRNA structures, and rescue severe mitochondrial defects, *FASEB J*, 34(6):7675-7686.

Abstract

Abbiamo sviluppato dei composti peptido-mimetici (PMT) ad azione terapeutica in grado di penetrare le membrane cellulari e mitocondriali (mt) e curare il fenotipo di modelli cellulari con mutazioni patogene nei mt-tRNA. Queste includono la m.3243A>G nel mt-tRNA^{Leu(UUR)}, che causa la sindrome MELAS/MIDD (encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica e ictus/diabete ereditato dalla madre e sordità), e la m.8344A>G nel mt-tRNA^{Lys}, responsabile della sindrome MERRF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate), per le quali non è disponibile nessuna cura efficace. I PMT sono stati sviluppati in base alle conoscenze sulla patogenesi delle malattie da mutazioni nei mt-tRNA, hanno un effetto terapeutico in modelli cellulari e sono stabili nel plasma. Pertanto, sono pronti per essere valutati in studi preclinici mirati a testare il loro potenziale terapeutico.

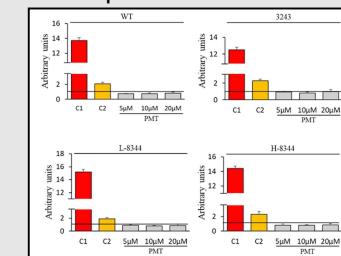


Fig. 3 A seguito di somministrazione esogena il costrutto PMT non è né cito-tossico né mito-tossico nei confronti di cellule sane o mutate fino a 20 μ M .

ASuRTT _ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>

Composti peptido mimetici ad uso terapeutico per disordini dovuti a mutazioni puntiformi nei tRNA mitocondriali

Descrizione Tecnica

I PMT sono molecole peptido-mimetiche, ovvero dotate di natura chimica diversa ma proprietà biologiche simili a quelle di peptidi naturali, con peso molecolare di 1936,5 Da (PMT), 961,3 Da (PMT-8a) e 869,2 (PMT-8b). In seguito ad incubazione con modelli cellulari delle più comuni malattie mitocondriali dovute a mutazioni nei mt-tRNA, ovvero MELAS e MERRF, sono in grado di attraversare le membrane plasmatica e mitocondriale ed interagire con i mt-tRNA mutati facendo sì che questi riacquistino la conformazione nativa (azione chaperonica) e, di conseguenza, le loro funzioni essenziali. Grazie dell'azione dei PMT, la vitalità e la capacità respiratoria delle cellule MELAS e MERRF, che sono significativamente ridotte rispetto alle cellule di controllo, raggiungono livelli simili a quelli delle cellule sane.

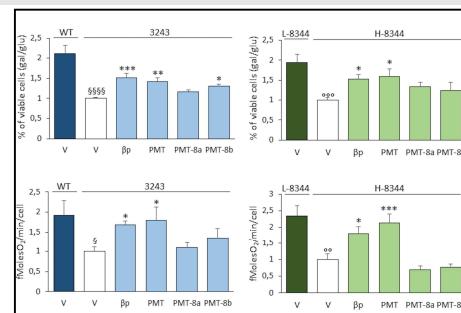


Fig. 4 In seguito a somministrazione esogena, i PMT aumentano significativamente la vitalità (pannelli superiori) e la respirazione (pannelli inferiori) delle cellule mutate.

Tecnologia & Vantaggi

Il vantaggio principale dell'invenzione è che si tratta del primo composto terapeutico potenzialmente in grado di curare patologie causate da mutazioni puntiformi nei tRNA mitocondriali. Infatti, i PMT sono in grado di curare il fenotipo patologico di cellule umane dovuto a due mutazioni differenti:

- la mutazione m.3243A>G nel mt-tRNA^{Leu(UUR)}, responsabile della sindrome MELAS e della sindrome MIDD; è la più comune mutazione puntiforme nel DNA mitocondriale, con una prevalenza di almeno 3,5 individui affetti su 100.000;
- la mutazione m.8344A>G nel mt-tRNA^{Lys}, associata alla sindrome MERRF, ha una prevalenza di almeno 0,9 individui affetti su 100.000 in Europa, ed è ancora più comune negli USA.

Inoltre, composti PMT di qualità adeguata per effettuare studi preclinici e clinici, possono essere prodotti in grandi quantità da aziende specializzate.

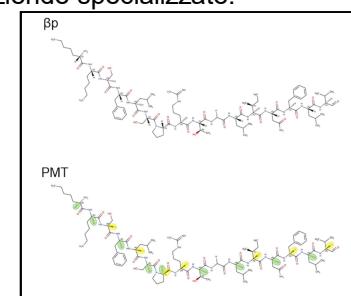


Fig. 5 Confronto tra la struttura del peptide β32_33 (βp) e la struttura del PMT.

Applicazioni

La principale potenziale applicazione dell'invenzione è la terapia di malattie causate da mutazioni puntiformi nei tRNA mitocondriali, per le quali attualmente non è disponibile alcuna cura. In particolare, i costrutti PMT sono mirati a curare le sindromi associate alle mutazioni m.3243A>G nel gene *MT-TL1*, che codifica mt-tRNA^{Leu(UUR)}, e m.8344A>G nel gene *MT-TK*, che codifica mt-tRNA^{Lys}, che sono le due più comuni mutazioni puntiformi patogene nel DNA mitocondriale, e insieme rappresentano circa l'85% di tutte le patologie correlate ai mt-tRNA. Le sindromi più comunemente associate a queste mutazioni sono MELAS, MIDD e MERRF, ma i PMT possono essere utilizzati anche per la terapia di altre miopatie o di altre sindromi che si manifestano meno frequentemente di MELAS, MIDD e MERRF.

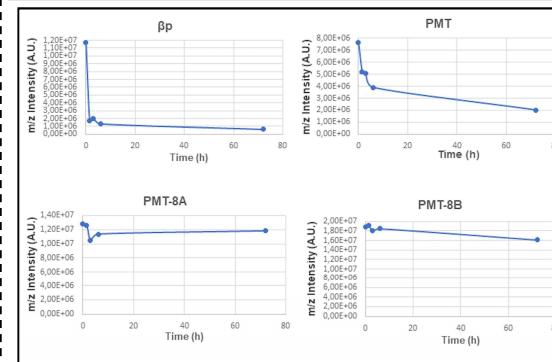


Fig. 6 PMT, PMT-8a e PMT-8b sono più stabili del peptide β32_33 (βp) nel plasma umano.

CONTATTI

- TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855
- EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

ASuRTT _ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>